

Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–715.

13. 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 乾和郎, 入江裕之, 入澤篤志, 久保恵嗣, 能登原憲司, 長谷部修, 藤永康成, 大原弘隆, 田中滋城, 西野隆義, 西森 功, 西山利正, 須田耕一, 白鳥敬子, 下瀬川徹, 田中雅夫. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. *膵臓* 2009; 24: Supplement P S1–S54.
14. Uchida K, Yazumi S, Nishio A, Kusuda T, Koyabu M, Fukata M, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 726–732.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee on Intractable Diseases of Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 41: 835–839, 2012.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準の妥当性の検討

研究報告者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長・教授

共同研究者

菅野 敦（東北大学病院 消化器内科），岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科））
神澤輝実（東京都立駒込病院 消化器内科），川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）
西森 功（西 森 医 院），能登原憲司（倉敷中央病院 病理検査科）
西野隆義（東京女子医科大学八千代医療センター消化器科），窪田賢輔（横浜市立大学附属病院内視鏡センター）
平野賢二（東京大学 消化器内科），正宗 淳（東北大学大学院 消化器病態学）
廣田衛久（東北大学病院 消化器内科）

【研究要旨】

2010年に開催された International Association of Pancreatology と日本膵臓学会の Joint meeting で自己免疫性膵炎(AIP)国際コンセンサス診断基準(ICDC)が制定された。本研究では、ICDCの妥当性を検討することと、Type 2やAIP-NOSといったAIPの非典型例を抽出し解析することを目的とした。9施設から集積した症例を対象とし、日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準2006(JPS2006 DC), Asian Criteria, ICDCの各診断基準で診断し、診断率を比較した。最終的に502例の症例が集積された。各診断基準による診断率はJPS2006DCが87.3%, Asian Criteriaが91.0%, ICDCが95.8%であり、ICDCによる診断率の向上が確認できた。Type 2 AIPは5例(1%)にすぎず、日本では極めて稀であることが明らかとなった。AIP-NOSは30例(6%)で、診断できない症例(not diagnosed)は21例(4.2%)であった。Type 2 AIP, AIP-NOS および not diagnosed の全56症例に対し、追加調査票を送付し症例を集積中である。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(Autoimmune pancreatitis: AIP)は、1995年に日本から初めて報告された疾患概念である¹⁾。2010年に International Association of Pancreatology と日本膵臓学会の Joint meeting が開催され、AIPの国際コンセンサス診断基準(International Consensus Diagnostic Criteria, ICDC)が制定された²⁾。ICDCの目的は、世界共通の診断基準を作成することで、AIPに対する理解を深め、病態の解明や治療法の開発、普及に資する事にある。しかし、いままで報告された診断基準と比較し、ICDCの具体的な優位性や問題点は不明である。

また、ICDCの特徴の一つに、Type 1 AIPとType 2 AIPを分けて診断することが挙げられる。Type 2 AIPは欧米で報告されるAIPの約4割を占めるといわれる^{3,4)}が、日本では非常に稀とされる。しかし、その症例数や臨床像

は不明である。さらに、ICDCはType 1やType 2に分類されないAIPをAIP-NOS(not otherwise specified)に分類した。AIP-NOSに分類される症例の臨床的特徴も明らかではない。

本研究の目的は、症例を集積し過去の診断基準と比較することでICDCの妥当性を検討することと、Type 2 AIPやAIP-NOSといったAIPの疾患群を抽出し解析することである。

B. 研究方法

参加9施設(東北大学, 関西医科大学, 東京都立駒込病院, 信州大学, 高知大学, 倉敷中央病院, 東京女子医科大学八千代医療センター, 横浜市立大学, 東京大学)の代表者に調査票を送付し、症例を集積した。その後、各症例について日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準2006(JPS2006 DC)⁵⁾, Asian Criteria⁶⁾, ICDC²⁾の各診断基準で診断し、各々の診断基準による

AIPの診断率を調べた。また、JPS2006DCとAsian CriteriaのAIP合致例と非合致例がICDCでどの診断に分類されるか検討し、ICDCによるAIP診断の特徴と問題点を調べた。また、Type 2 AIP, AIP-NOS, および診断出来ない症例(not diagnosed)を抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は研究代表者の所属する東北大学倫理委員会の承認を受け(課題名:自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準の妥当性の検討承認番号2011-292),「疫学研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」に従い施行した。

C. 研究結果

1. 集積患者内訳

最終的に502例(男性380例,女性122例)の症例が集積された。平均年齢は 64.7 ± 11.3 歳であった。男女別年齢分布を解析すると,60歳代が最も多かった。(図1)

(a)画像所見(図2)

膵臓の画像所見に関して,腫大のある症例は479例(95.4%),腫大を認めない症例は18例(3.6%),不明5例(1.0%)であった。膵腫大の範囲は,びまん性が338例(70.6%),限局性133例(27.8%),非典型例が4例(0.8%),不明が3例(0.6%)であった。膵管狭細のある症例は469例(93.4%),膵管狭細を認めない症例は9

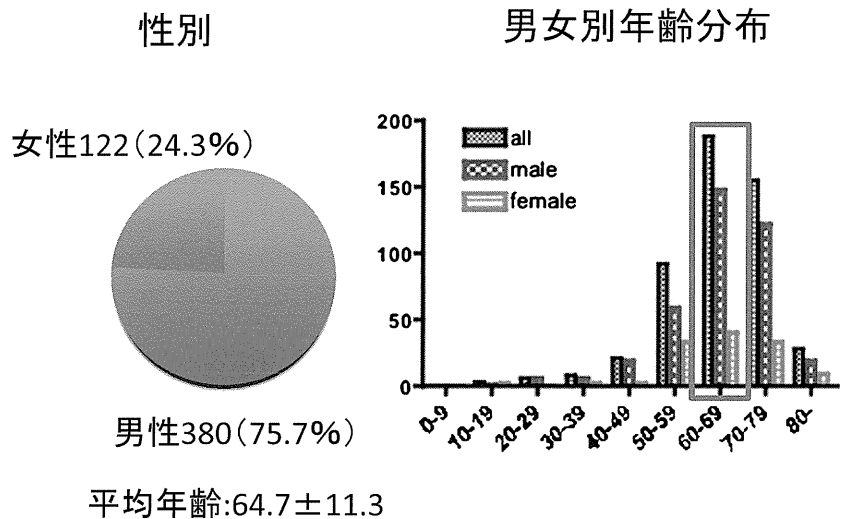


図1

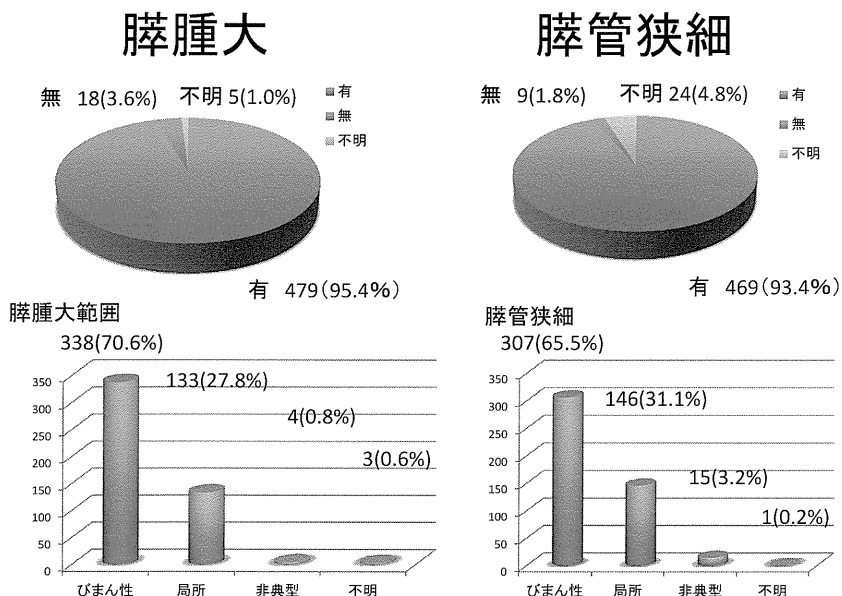


図2

例(1.8%), 不明が24例(4.8%)であった. 膵管狭細の範囲は, びまん性が307例(65.5%), 限局性が146例(31.1%), 非典型例が15例(3.2%), 不明が1例(0.2%)であった.

(b)血清 IgG4 値(図 3)

血清 IgG4 値が135以上の症例は386例(76.8%), 135未満の症例は75例(15.0%), 調べていない症例が41例(8.2%)で約15%の症例が血清 IgG4陰性症例であった.

(c)組織学的検査(図 4)

組織を採取し, 病理学的検査を施行した症例は244例(48.6%), 組織を採取していない症例は252例(50.2%), 不明が6例(1.2%)であった. 採取した組織の臓器別内訳は, 膵臓が153例, 乳頭部が51例, 肝臓が35例, 唾液腺が13例, 胆管が7例, 腹部リンパ節が1例であった. 膵臓の組織採取方法は, 切除が48例(31.4%), EUS-FNA が42例(27.5%), 経皮的膵生検が42例(27.5%), 開腹下生検が3例(2.0%), 剖検が1例(0.7%), 不明が17例(11.1%)

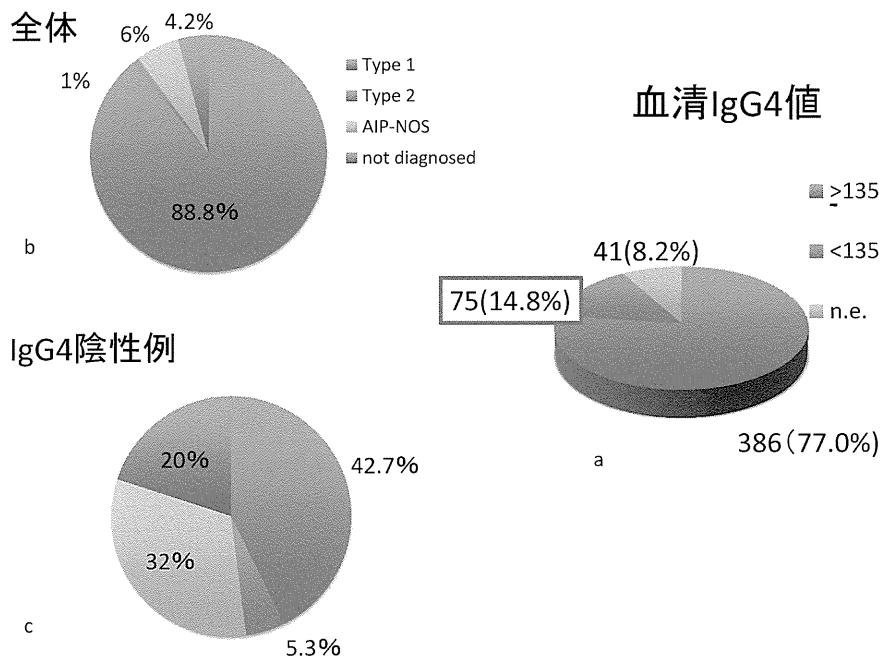


図 3

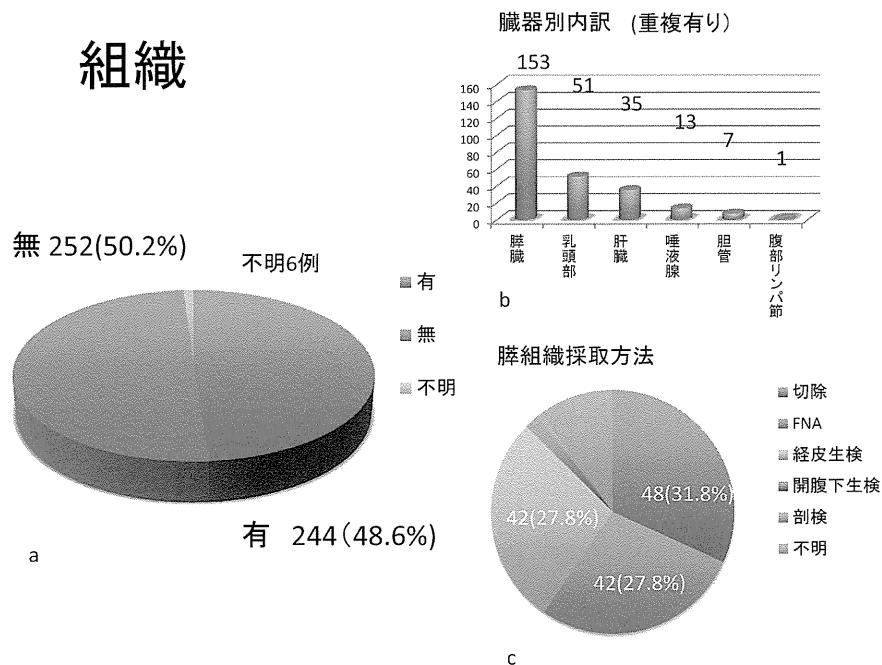


図 4

膵外病変

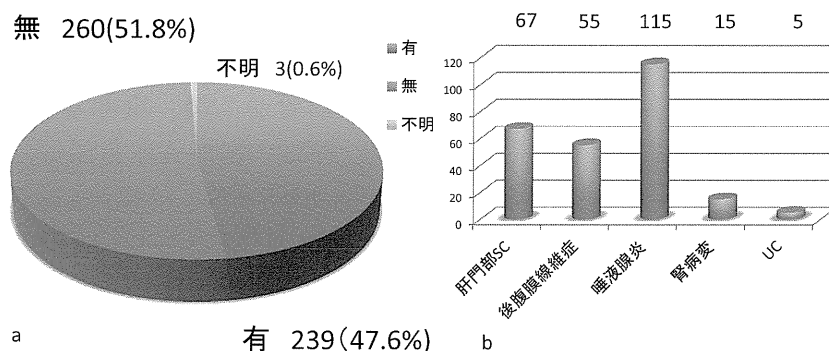


図 5

ステロイド投与

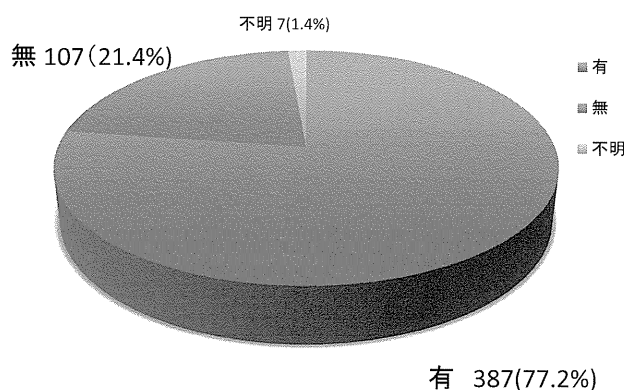


図 6

であった。

(d)膵外病変(図 5)

膵外病変を認めた症例は239例(47.6%)、認めなかった症例が260例(51.8%)、不明が3例(0.6%)であった。膵外病変の臓器内訳は、肝門部硬化性胆管炎が67例(28.0%)、後腹膜線維症が55例(23.0%)、唾液腺炎が115例(48.1%)、腎病変が15例(6.3%)、潰瘍性大腸炎が6例(2.5%)であった。

(e)ステロイド治療(図 6)

ステロイドを投与した症例は391例(77.9%)、ステロイドを投与しなかった症例は109例(21.7%)、不明が2例(0.4%)であった。

2. 各診断基準の診断率(表 1)

9施設から集積した502例を、JPS2006 DC, Asian Criteria, ICDC の各診断基準で診断し、各々の診断率を調べた。JPS2006DC では合致例438例、非合致例64例で診断率は87.3%、

表 1 各診断基準の診断率

JPS 2006 DC	合致/非合致	438(87.3%)/64
Asian criteria	合致/非合致	457(91.0%)/45
ICDC	Definitive type 1	437
	Probable type 1	9
	Definitive type 2	2
	Probable type 2	3
	AIP-NOS	31 481例(95.8%)
ND		21

ND: not diagnosed

Asian criteriaでは合致例457例、非合致例45例で診断率は91.0%であった。一方 ICDC においては、Definitive type 1 437例、Probable type 1 9例、Definitive type 2 2例、Probable type 2 3例、AIP-NOS 30例、AIP と診断できない症例 (ND: not diagnosed) は21例であった。AIP-NOS までを AIP に含め診断率を求めると、ICDC で AIP と診断できた症例は481例(95.8%)となり、他の診断基準と比較し、ICDC による診断率の向上が期待できた。

3. ステロイド治療から見た ICDC による診断(図 5)

ステロイド治療の有無で ICDC による診断を分類すると、ステロイド治療有り群に AIP-NOS 30例が全例含まれ、ステロイド治療無し群に not diagnosed 21例が全例含まれた。

4. 血清 IgG4 値から見た ICDC による診断(図 2)

今回集積した502例全体で Type 1 の症例が446例(88.8%)とそのほとんどを占めるのに対

し、Type 2は5例(1%)、AIP-NOSは30例(6%)、not diagnosedは21例(4.2%)と少数であった。しかし、血清IgG4値135未満の群に限定して検討すると、Type 1の症例は32例(42.7%)とその割合が減少したのに対し、Type 2は4例(5.3%)、AIP-NOSは24例(32%)、not diagnosedは15例(20%)とその割合が増加した。つまり、IgG4に関連しない症例は、ICDCによりType 2、AIP-NOS、not diagnosedに集約されることが示唆された。

5. Type 2, AIP-NOS, not diagnosed 症例の解析

今回集積された502例中、ICDCによって診断されたDefinitive type 2 2例、Probable type 2 3例、AIP-NOS 30例、not diagnosed 21例の合計56例に対し、その後の経過を調査するため、追加調査票(図6)を送付した。現在症例を集積中である。

D. 考察

複数のAIP診断基準が提唱される中で、世界共通の基準でAIPを診断するためにICDCが作られた。ICDCの特徴の一つは、Honolulu consensus^{12,13}に基づいて、AIPをtype 1とtype 2に分けて診断する事である。しかし、ICDCの有用性や改善すべき問題点は不明である。本研究の目的は、多数例を集積し、ICDCの妥当性を明らかにすることである。今回、本研究班の9施設における502例を集積し、解析した。

集積された症例は、いずれも詳細に検討されており、欠損値の少ない症例であった。患者内訳から、AIPの全体像が確認された。

性別は、男性が女性の約3倍を占め、年齢も60歳代が最も多く、高齢の男性に多い疾患であることが改めて示された。また、膵外病変は約半数の症例で認められ、最も多い膵外病変は唾液腺炎で全体の約2割を占めた。胆管炎は肝門部に限って集積すると、全体の約1割であった。血清IgG4値は135 mg/dl以上の症例が77%、135 mg/dl未満の症例が14.8%と、血清IgG4陰性例の割合が明らかとなった。

ICDCを用いたAIPの診断率は、

JPS2006DCやAsian criteriaと比較して向上した。また、ICDCは単に診断率を向上させたのではなく、詳細に分類し、より正確にAIPを診断出来るようになった。本検討で、Type 2 AIPと診断できた症例は5例にすぎず、日本では極めて稀であることが証明された。さらに、AIP-NOSに分類された症例が30例、not diagnosedは21例であった。ステロイド治療の有無で検討すると、AIP-NOSはステロイド治療有り群に全例含まれ、not diagnosedは全例ステロイド治療無し群に含まれたことから、ステロイド治療が診断過程の中で大きな分岐点と考えられた。また、血清IgG4陰性症例に限って検討すると、Type 2, AIP-NOS, not diagnosedの症例が多く含まれていることが、明らかとなった。従って、Type 2, AIP-NOS, not diagnosedの症例を集積することは、IgG4陰性症例の解析に結びつくことが示された。現在、Type 2, AIP-NOS, not diagnosedの56例について、追加調査票を送付し症例集積中である。

E. 結論

各施設からAIP症例を集積し、各診断基準の診断率を比較した。今回の検討によって、ICDCの有用性が示された。最終的な集計結果をもとに、ICDCの問題点をあげ、さらにType 2 AIPやAIP-NOSに分類された症例について詳細な検討を行う予定である。

F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. Shimosogawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358.
3. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;

27: 1119-1127.

4. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch.* Dec 2004; 445: 552-563.
5. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006 2006; 21: 395-397.
6. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korean Symposium on autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408.
7. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010; 39: 549-554.
8. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreatol* 2010; 10: 664-672.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

1型および2型自己免疫性膵炎の組織学的診断基準の確立 —病変分布からみた組織亜型と消退像についての検討—

研究報告者 能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科 主任部長

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）），神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科）
川 茂幸（信州大学総合健康安全センター），西森 功（西 森 医 院）
大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学），水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）
菅野 敦（東北大学病院消化器内科），平野賢二（東京大学消化器内科）
須田耕一（東京西徳洲会病院病理科），下瀬川徹（東北大学病院）

【研究要旨】

1型の自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)は、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis と呼ばれる特異な組織像を示す。1型 AIP 病理診断のピットフォールを明らかにすべく、従来検討されてこなかった病変分布の特徴と炎症消退像について、35例の1型 AIP 切除例を用いて組織学的に検討した。病変の分布は、30例(86%)で膵実質(小葉, 膵管), 膵周囲組織の両方に, 残り5例で膵実質に局限してみられた。前者のうちの1例, 後者のうちの3例は膵管周囲を主体とする特異な病変(膵管型)を形成していた。これら4症例の小葉構造はびまん性かつ高度に破壊され, 線維化巣に置換されていたことから, 膵管型は膵機能不全のリスクが高いタイプと推察された。消退像は8例で認められ, うち2例は抜け殻状を呈して線維芽細胞が増生する比較的急性期の像を, 6例は線維化を伴う像を示した。前者は通常の1型 AIP 同様, 腫瘍を疑われて切除が行われていた。また後者は1型 AIP の慢性期あるいは治癒像を示唆する所見と思われた。

A. 研究目的

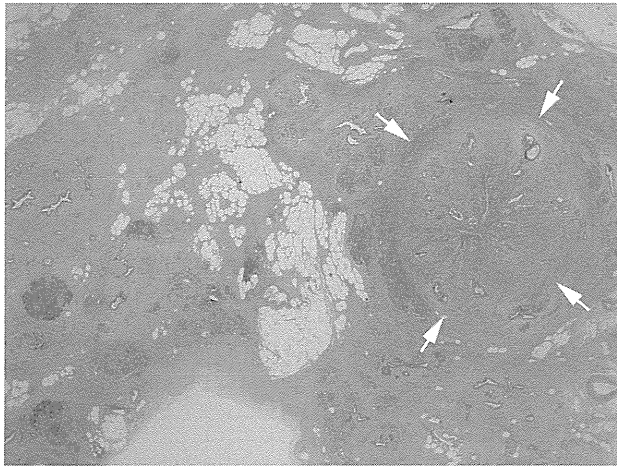
自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)には、1型、2型の2つの臨床病理学的タイプが存在する^{1,2)}。1型 AIP は IgG4 関連疾患の膵病変と位置づけられており、IgG4 関連疾患に属する膵外病変を合併する^{3~6)}。一方、2型 AIP は IgG4 関連疾患の特徴を示さず、一部は炎症性腸疾患に合併することが知られている^{7,8)}。1型 AIP と2型 AIP はそれぞれ、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)^{9,10)}、idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)^{10,11)} と呼ばれる組織像を示し、病理学的に鑑別することが可能である¹²⁾。なかでも特異的な臨床所見を欠く2型 AIP では、組織像が診断に必須とされている²⁾。

1型 AIP/LPSP の組織形態は特異で、AIP の国際コンセンサス診断基準(international consensus diagnostic criteria; ICDC)²⁾では、1)

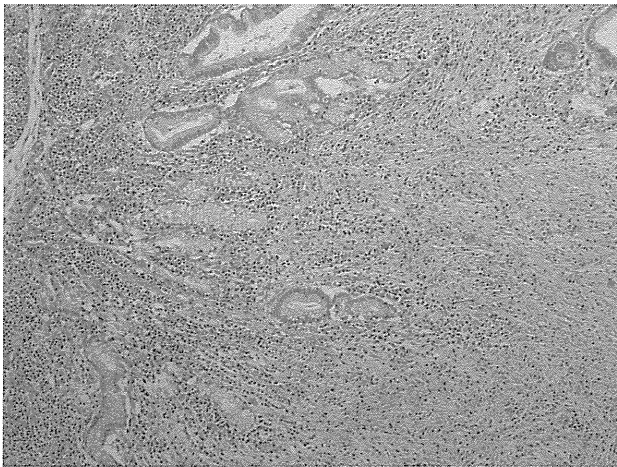
膵管周囲への高度のリンパ球・形質細胞浸潤と線維化、2)花筵状線維化(storiform fibrosis)、3)閉塞性静脈炎、4)多数(>10/強拡大)の IgG4 陽性形質細胞浸潤、のうち3つ以上を満たすと、1型 AIP の組織学的確診とされている。本邦の AIP 臨床診断基準2011³⁾では、1)の項目について“膵管周囲への”という限定をはずしているが、それ以外は同じ基準を採用している。近年公表された IgG4 関連疾患の病理診断に関する国際的コンセンサス¹³⁾でも、IgG4 関連疾患を診断する上での花筵状線維化や閉塞性静脈炎の重要性が強調されており、現行の1型 AIP の組織学的診断基準は広く国際的なコンセンサスが得られたものと考えられ、今後しばらくは病理診断のスタンダードであり続けるものと思われる。

しかしながら、現行の診断基準も万能であるとはいえない。そこでその問題点を明らかにす

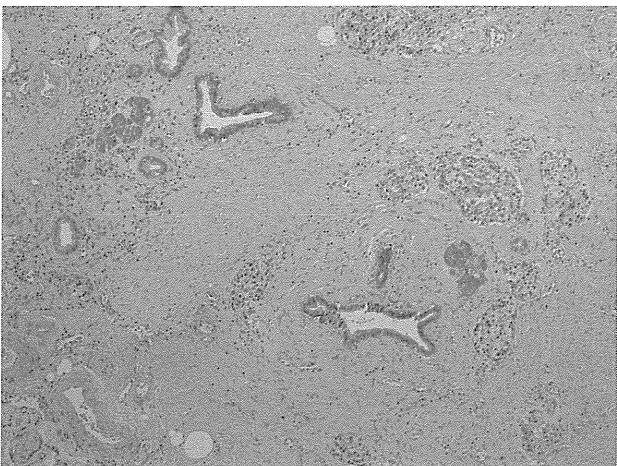
べく、昨年度から AIP 病理診断のピットフォールとなる事例を検討してきた。昨年度は小葉内に好中球浸潤をきたす 1 型 AIP の存在を明らかにし、2 型 AIP との鑑別が問題になる



(a)



(b)

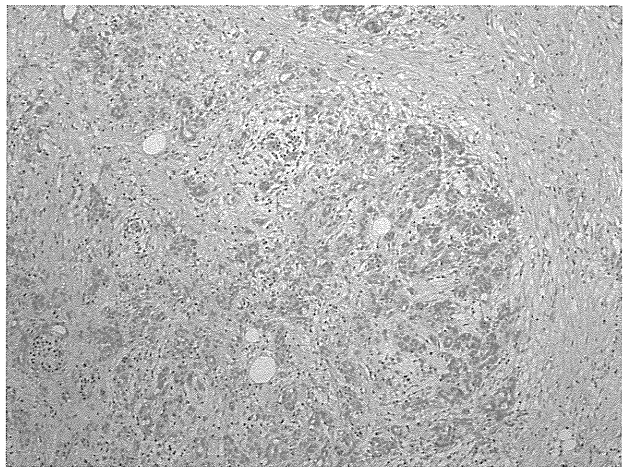


(c)

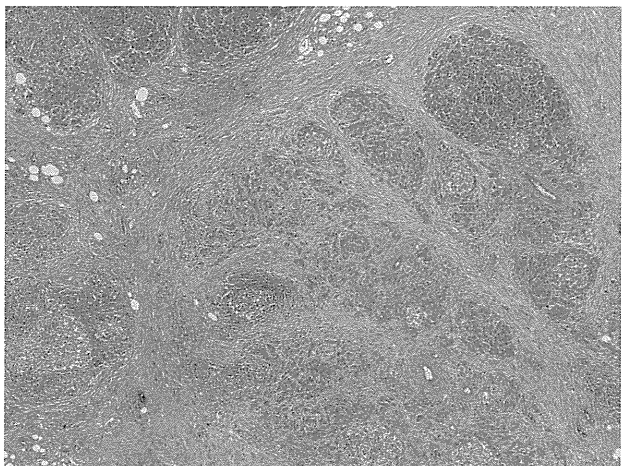
図 1 膵管型の 1 型 AIP. (a) 1 型 AIP の病変は膵管周囲(矢印)に限局して認められ、小葉は高度の破壊、線維化をきたしている。(b)膵管病変。上皮周囲に花籠状線維化を認める。上皮はよく保たれている。(c) 腺房細胞がほとんど消失し、線維化に置換された小葉。炎症細胞浸潤は乏しい。

ことを報告した。本年度はまず、病変分布の亜型とも呼ぶべき 1 型 AIP の有無を検討した。1 型 AIP の炎症は膵実質(膵管上皮周囲、小葉)、膵周囲組織にびまん性にみられ^{14,15)}、これらすべてに炎症が波及していることが多い。しかしながら個々の症例で病変の分布を解析した報告は乏しいため、病変が一部の組織に限局する非典型例が存在するのか、いまだ明らかにされていない。

さらに、1 型 AIP の炎症消退像、治癒像についても解析を行った。炎症の消退した 1 型 AIP は臨床的にも病理学的にも診断が困難で、現行の診断基準も炎症消退例の診断は想定していない。このような症例が臨床的に問題となるのか、明らかにすることは重要である。



(a)



(b)

図 2 1 型 AIP の消退像。(a)小葉は抜け殻状を呈し、周囲に線維芽細胞の増生をきたしている。(b)線維化の強い消退像。

B. 研究方法

1型 AIP 35例の切除材料を用いた。今回の検討には消退傾向の強い症例を含めたが、いずれかの部位に典型的な1型 AIP (LPSP) の組織像を伴うもの、あるいは臨床的に1型 AIP の確診とされ、その治療後であるものを検討対象とした。

組織標本を観察し、膵実質(小葉, 膵管), 膵周囲組織における炎症の有無を評価した。小葉については、炎症細胞浸潤と腺房細胞の減少の両者がみられるものを炎症ありとした。膵管については、膵管上皮を完全に巻き取る炎症細胞浸潤を炎症ありとした。膵周囲組織は周囲に上皮組織のない脂肪組織とし、炎症細胞浸潤がみられるものを炎症ありとした。

消退像の検討に際しては、炎症細胞がほとんど同定できない病変が領域をもって存在するものを消退像ありとした。

(倫理面への配慮)

この研究は倉敷中央病院病理検査科で、個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題は無いと考える。

C. 研究結果

35例の1型 AIP のうち、30例(86%)は膵実質・膵周囲組織の両方に病変が認められる混合型であった。残り5例は膵実質に局限する膵実質型であった。膵周囲組織に局限する例は認められなかった。

膵実質にみられる炎症はほとんどの症例で膵管、小葉の両者を巻き込んでいたが、混合型の1例と膵実質型の3例では膵管に沿った病変形成を主体とし、周囲の実質には炎症細胞浸潤は乏しかった(膵管型)。膵管型のうち混合型とされた1例は、膵周囲組織に形成された仮性嚢胞の周囲を花筵状線維化巣が取り巻く特異な像を呈し、他の混合型症例にみられた脂肪組織のびまん性炎症像は認められなかった。これら4症例に共通して、小葉構造はびまん性かつ高度

に破壊されて萎縮し、強い線維化をきたしていた。これは炎症細胞浸潤をきたして小葉が腫大する、定型的な1型 AIP の所見とは異なるものであり、より高度で非可逆的な実質障害を示唆するものと考えられた。

消退像は8例に認められた。このうち2例は細胞浸潤が消退して、浮腫状間質の中に線維芽細胞の増生をきたし、比較的急性期の消退像と解釈されたが、残り6例は強い線維化をきたしていた。前者2例はいずれも腫瘍が疑われて切除されていたが、病変のほぼ全体で消退像がみられた。後者のうちの1例はAIP治療後の再燃例で、線維化は炎症消退に伴う変化である可能性が示唆された。また別の1例では画像的に、病変の一部で炎症の消退が確認されていた。AIP治療後に膵癌を合併した1例でも、AIPの消退した部分は線維化をきたしていた。

D. 考察

1型 AIP の病変は膵実質(膵管, 小葉)および膵周囲組織にみられ、通常はこれらすべての組織にびまん性に病変が形成される。今回の検討でも、35例のうち30例でこれらすべての組織に炎症がみられた。ところが35例のうちの4例では膵管周囲を主体に病変が形成されており(膵管型)、膵小葉に炎症細胞浸潤は乏しかった。

膵管型では、びまん性かつ高度の小葉構造の破壊をきたしていた。膵管型では花筵状線維化の顕著な強い炎症所見が膵管上皮周囲にみられ、膵管狭窄は高度であると推察されるが、小葉の変化はそのための閉塞性膵炎である可能性がある。AIPは膵機能不全をきたすことがあるが¹⁶⁾、膵管型はそのようなリスクの高い亜型である可能性がある。

1型 AIP の消退像についての報告は未だ乏しい。今回の検討で、消退像と考えられるものの中には、抜け殻状を呈して線維芽細胞の増生をきたした比較的急性期の像と、線維化をきたした慢性期の像が存在することが明らかとなった。前者は定型的なAIP同様、腫瘍との鑑別が問題になり切除が行われていた。一方後者は、画像的に経過を確認できた症例や治療後症

例, 再燃例において認められ, 慢性期あるいは治癒像を示唆する所見と考えられた. AIP は自然消退することもあるため, 線維化の強い症例をみた場合には, 以前存在した炎症が消退したものである可能性についても考慮する必要がある.

E. 結論

1 型 AIP の中には, 膵管上皮周囲に局限して著明な炎症をきたすものがある. このタイプは膵実質の著明な破壊を伴い, 膵機能不全のリスクが高い可能性がある. 炎症消退例の中には線維化の乏しいものと強いものがあり, 後者は慢性期あるいは治癒像をみている可能性がある.

F. 参考文献

1. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010; 39: 549–554.
2. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhner M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352–358.
3. 岡崎和一, 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 内田一茂, 大原弘隆, 神澤輝実, 川 茂幸, 清水京子, 多田 稔, 西野博一, 西森 功, 廣岡芳樹, 水野伸匡, 山口武人, 杉山政則, 山口幸二, 能登原憲司, 諸星利男, 入澤篤志, 洪繁, 菅野 敦, 須田耕一, 西野隆義, 平野賢二, 吉田 仁, 浜野英明, 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011. *膵臓* 2012; 27: 17–25.
4. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 849–866.
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732–738.
6. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403–1404.
7. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT, Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 140–148.
8. Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010; 139: 22–25.
9. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387–395.
10. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119–1127.
11. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004;

445: 552-563.

12. Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, Liu X, Longnecker DS, Mino-Kenudson M, Notohara K, Rodriguez-Justo M, Srivastava A, Zamboni G, Zen Y. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas* 2011; 40: 1172-1179.
13. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-1192.
14. Notohara K, Arimoto M, Wani Y, Fujisawa M. Autoimmune pancreatitis: pancreatic manifestation of IgG4-related disease. *Pathol Case Rev* 2010; 15: 219-224.
15. Notohara K, Wani Y, Fujisawa M: Pathologic findings of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Curr Immunol Rev* 2011; 7: 212-220.
16. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, Sauvanet A, Hentic O, Lévy P, Ruszniewski P, Hammel P. Outcome of Patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 151-156.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse

RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-1192.

- 2) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎と膵外病変 (IgG4 関連疾患) の病理像. 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編. *Annual Review 消化器* 2013. 中外医学社. 2013; 229-237.
- 3) 能登原憲司. 胆道膵臓の線維化 研究の進歩 1型 AIP の線維化と2型 AIP の線維化の異同. *肝胆膵* 2012; 65: 337-342.
- 4) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎における最近の知見 新しい診断基準の中での自己免疫性膵炎(1型・2型)の病理診断. *最新医学* 2012; 67: 1857-1863.
- 5) 能登原憲司. IgG4 関連疾患の診断 1型自己免疫性膵炎における線維化病変の特徴. *最新医学* 2012; 67: 965-970.

2. 学会発表

- 1) 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理診断: 消化器領域疾患の診断基準と包括的診断基準における考え方. 第99回日本消化器病学会総会, 鹿児島, 2013年3月発表予定.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

LPSP と IDCP の免疫学的相違に関する研究

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科) 主任教授

共同研究者

内田一茂, 池浦 司, 高岡 亮 (関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))
水野伸匡 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部), 能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)
神澤輝実 (東京都立駒込病院消化器内科), 川 茂幸 (信州大学総合健康安全センター)
西森 功 (西 森 医 院), 下瀬川徹 (東 北 大 学 病 院)

【研究要旨】

当院にて腫瘍形成性膵炎として手術された症例に対してアルコール性膵炎, LPSP と IDCP を免疫化学的に検討し, その差異について検討した.

IDCP 症例につき多施設共同研究をするため, 関連機関の倫理委員会に承認を得た.

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は1995年に Yoshida らにより提唱されたが, 病理学的にはリンパ球浸潤を主体とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と好中球浸潤を主体とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) に大きく分けられる. 国際コンセンサス診断基準 (ICDC) により Type1 (LPSP) と Type2 (IDCP) と 2 種類に分類された. そこで今回我々は当院にて過去腫瘍形成性膵炎と診断された手術標本について LPSP もしくは IDCP について検討し, 今後の多施設共同研究の基礎的な検討を行った.

B. 研究方法

1) 1997年から2007年までに本学にて手術された腫瘍形成性膵炎20例についてその組織学的検討をするとともに, 好中球遊走因子である IL-8 とその受容体 CXCR-1/CXCR-2 について免疫組織化学を用いて解析した. 評価は染色されないものを0点, 弱陽性1点, 中等度2点, 強陽性3点とスコア化した.

2) IDCP の症例を増やすべく他施設共同研究とするため, 関係機関の倫理委員会へ申請を行う.

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず, 過去の手

術標本を用いた. 解析にあたっては年齢と性別のみの個人情報対象となるため個人が特定されることはない.

C. 研究結果

組織学的には, IDCP 1例, LPSP 9例, アルコール性膵炎10例であった. 性別は IDCP は女性, LPSP は男性3例女性6例, アルコール性膵炎は全例男性であった. 黄疸は, LPSP 4例, アルコール性膵炎1例に認め, IDCP では認めなかった. 膵外病変は LPSP のみに認められた. 糖尿病は LPSP で6例, アルコール性膵炎で2例に認められた.

免疫組織化学的には, IDCP の膵管上皮では IL-8, CXCR-1, CXCR-2 はそれぞれ強陽性で3点であった. LPSP は IL-8, CXCR-1, CXCR-2 はそれぞれ0.5, 1.8, 1.3と IDCP と比較すると染色性は弱かった. アルコール性膵炎では, IL-8, CXCR-1, CXCR-2 はそれぞれ0, 0.4, 0.8とさらに弱かった.

D. 考察

自己免疫性膵炎は, 日本では1型自己免疫性膵炎(LPSP)が多く, 欧米では自己免疫性膵炎は1型と2型(IDCP)が混在しているものと考えられている. IDCP の特徴は若年に多く, 潰瘍性大腸炎を合併することが多く, 再燃が少

ないことが知られている。一方 LPSP は高齢男性に多く、潰瘍性大腸炎以外の膵外病変を多く伴うものとは異なることが臨床上推測される。しかし画像上は IDCP と LPSP は判断が困難であり、その免疫学的差異についても不明である。関係機関の倫理委員会の承認が得られたので、今後多施設にて IDCP 症例を集積し、その免疫学的差異について研究する予定である。

E. 結論

LPSP と IDCP は免疫学的には異なる疾患であると推測されるが、今後さらなる研究が必要である。

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Kusuda T, Kurishima A, Fukui Y, Sumimoto K, Satoi S, Ohe C, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. *Intern Med.* 2012; 51(7): 733-7
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb; 22(1): 21-30
- 3) Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Regulatory T cells in

type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 795026. Epub 2012 Mar 28

- 4) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas.* 2012; 41(8): 1255-62
 - 5) Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 358371
 - 6) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol.* 2012 Oct 5
- ### 2. 学会発表
- 1) Sumimoto K, Uchida K, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. DDW2012 San Diego, California, USA 2012/05
 - 2) Uchida K, Okazaki K. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
 - 3) 池浦 司, 高岡 亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 楠田武生, 岡崎和一 疼痛症状のある慢性膵炎患者に対する成分栄養剤(エレンタール®)の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
 - 4) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一 自己免

疫性膵炎におけるステロイドパルス療法の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04

- 5) 内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀, 三好秀明, 住本貴美, 福井由理, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 IgG4 関連胆・膵病変における IgG4 産生機序と制御性 T 細胞の意義 第109回日本内科学会講演会 京都 2012/04
- 6) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎発症マウスにおける膵外病変の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
- 7) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一 IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎(AIP type 1; LPSP)と好中球病変(AIP type 2; IDCP)における免疫学的相違に関する検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
- 8) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一 1型自己免疫性膵炎(type 1 AIP)に対する初期治療としてのステロイドパルス療法の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
- 9) 住本貴美, 内田一茂, 福井由理, 三好秀明, 坂口雄沢, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 当科における自己免疫性膵炎の診断能に関する検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 10) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎マウスにおける膵外病変の検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 11) 中山新士, 西尾彰功, 山科雅央, 岡崎 敬, 福井寿朗, 内田一茂, 坂口雄沢 アルコール性慢性膵炎の発症における自然免疫/獲得免疫の関与の検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 12) 内田一茂, 池浦 司, 岡崎和一 自験例よりみた自己免疫性膵炎の長期予後 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06

- 13) 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一 IgG4 関連肝胆膵疾患における制御性 T 細胞に関する検討 第49回日本消化器免疫学会 鹿児島 2012/06
- 14) 内田一茂, 岡崎和一, 正宗 淳, 下瀬川 徹 IgG4 関連疾患における性差について 第8回消化器病における性差医学・医療研究会 京都 2012/08
- 15) 内田一茂, 岡崎和一 IgG4 関連胆膵疾患における ICOS 陽性制御性 T 細胞による IgG4 産生機序に関する検討 第40回日本臨床免疫学会 東京 2012/09

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎の治療におけるステロイド以外の 免疫抑制剤の有用性に関する検討

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院地域医療教育学 教授

共同研究者

下瀬川徹（東北大学病院），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科），岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科））
神澤輝実（東京都立駒込病院消化器内科），川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）
平野賢二（東京大学消化器内科），五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科（大森））
田妻 進（広島大学病院総合内科・総合診療科），水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門），菅野 敦（東北大学病院消化器内科）

【研究要旨】

本研究班員の施設を対象に，免疫抑制剤または生物学的製剤などの薬剤を用いて治療した自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis，以下 AIP）症例について，平成23年度に作成したアンケート調査を実施した．67施設に第一次調査票を郵送し，32施設（47.8%）から回答を得た．合計798例の AIP 症例のうち642例（80.5%）にステロイド治療が行われていた．ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が行われたのは合計9例（1.1%）であった．また，AIP に対する免疫抑制剤による維持療法の有効性と安全性を明らかにするために，アザチオプリンを用いた前向き臨床研究（案）の作成を試みた．

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis，以下 AIP）の初期治療としてのステロイド投与の有効性は確立されているが，その減量の過程や中止後の再燃率は19～55%と報告されている¹⁾．再燃例では，多くの場合ステロイドの増量により再び寛解を得ることができるが，その後の維持療法については一定の見解は得られていない．維持療法に高用量のステロイド投与が必要な症例，本来ステロイドの投与が望ましくない骨粗鬆症や高度の糖尿病を有する症例などでは，種々の合併症が出現・悪化することが危惧される．

一方，近年欧米を中心に AIP の再燃例やステロイド治療抵抗例に対し，免疫抑制剤などのステロイド以外の薬剤投与が試みられている^{1)~5)}．しかし，アザチオプリンをはじめとする免疫抑制剤には，膵炎などさまざまな副作用の報告もみられるため，その適応は慎重に判断すべきである⁶⁾．

今回，自己免疫性膵炎の治療体系の中でステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤による治療の位置づけを明らかにすることを目的に，本邦において AIP 症例にこれらの薬剤を使用した症例についてアンケート調査を行うとともに，AIP の維持療法における免疫抑制剤の有効性を明らかにするために，前向き臨床研究（案）の作成を試みた．

B. 研究方法

1. 本研究班員の施設を対象に，免疫抑制剤または生物学的製剤などのステロイド以外の薬剤を用いて治療した AIP 症例について，平成23年度に作成した有効性および安全性に関するアンケート調査を行った．

1) 一次調査項目：

- ①各施設で経験した AIP 症例数
- ②ステロイドによる治療を行った AIP 症例数
- ③ステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤を用いて治療を行った症例数

2) 二次調査項目：

一次調査において、ステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤を用いて治療を行った症例を対象に以下の項目を設定した。

- ①年齢・性別、AIP の発症・診断時年齢
- ②AIP に並存していた疾患
- ③ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤を使用した理由
- ④ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤投与直前の AIP の状態
 - ・画像所見：腭腫大、腭管狭細像
 - ・血液検査：高 IgG 血症，高 IgG4 血症，高 γ グロブリン血症，抗核抗体陽性
- ⑤免疫抑制剤または生物学的製剤投与直前の治療
- ⑥投与した免疫抑制剤または生物学的製剤の種類と投与量
- ⑦免疫抑制剤または生物学的製剤を投与した後のステロイドの併用
- ⑧自己免疫性膵炎に対する免疫抑制剤，生物学的製剤の治療効果
- ⑨並存疾患に対する免疫抑制剤または生物学的製剤の治療効果
- ⑩免疫抑制剤または生物学的製剤の副作用

2. 現在広く行われている少量のステロイドで維持療法を行う群と免疫抑制剤であるアザチオプリンのみで維持療法を行う群の前向き無作為比較試験(RCT)を行う前段階として、AIP に対するアザチオプリンの有効性について調査する前向き臨床研究(案)の作成を行った。

(倫理面への配慮)

本研究のアンケート調査は、そのために新たな検査はせず、通常の診療で過去に得られた診療所見を用いて解析する後ろ向き研究である。画像を含めた診療所見の本研究への利用については年齢と性別のみの人情報が対象となり個人が特定されることはないため、倫理面の問題はないと考える。また、自己免疫性膵炎に対するアザチオプリンの有効性に関する前向き研究は、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た後に実施する予定である。

C. 研究結果

1. ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤などの薬剤を用いて治療した AIP 症例のアンケート調査

本研究班員の67施設に第一次調査票を郵送し、32施設(47.8%)から回答を得た。この32施設で経験した AIP は合計798例で、そのうち642例(80.5%)にステロイド治療が行われていた。ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が行われたのは5施設、合計9例(1.1%)であった。この9例については、現在二次調査票を発送準備中である。

2. AIP に対するアザチオプリンの有効性について調査する前向き臨床研究(案)の作成

1) 対象

自己免疫性膵炎臨床診断基準2011で AIP としての基準を満たしている症例(目標被験者数20例)

2) 治療計画

緩解導入療法として、経口プレドニゾロンとアザチオプリンを併用する。プレドニゾロンは、まず0.6 mg/体重 kg/日(30~40 mg/日)の内服を開始し、2週後より投与量を漸減して投与12週後に中止する。アザチオプリンは最初の2週間は50 mg/日を隔日投与、2週~4週は同量を連日投与し、4週~12週は100 mg/日に増量して投与する。

12週後からの維持療法は、アザチオプリン100 mg/日の投与を治療開始48週後まで継続し、有効性および安全性の評価を行う。

3) 評価項目

- ・治療開始より48週間の非再燃率(膵病変および膵外病変)
- ・治療開始後非再燃期間
- ・QOL index
- ・有害事象

D. 考察

近年、欧米では AIP の再燃例やステロイド治療抵抗例に対し、免疫抑制剤や生物学的製剤などの薬剤が投与され、その有効性が報告されている。Ghazale ら²⁾は、再燃または再々燃を示す AIP 7 症例に 2~2.5 mg/体重 Kg/日のア

ザチオプリンあるいは750 mg×2/日のミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤を併用し、再発はみられていないと報告している。Sandanayake ら¹⁾は、ステロイド治療の効果が乏しかった AIP5 例と治療後に再燃した 8 例の合計 13 例にステロイドの増量を行い、そのうち 10 例にアザチオプリンを追加投与したところ、12 例に寛解が得られている。さらに、7 例はアザチオプリンのみで治療継続中と報告している。

今回、本研究班員の施設におけるアンケート調査では、AIP798 例のうち 642 例(80.5%)にステロイド治療が行われているが、ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤の投与が行われたのは 9 例(1.1%)のみであった。また、Kamisawa ら⁷⁾は本邦 17 施設 AIP563 例の治療状況を検討したところ、459 例(82%)がステロイド治療を受け、そのうち 98%に寛解が得られたとしている。さらに、377 例(82%)には維持療法が行われており、その内訳はプレドニゾン 10 mg/日が 7%、7.5 mg/日は 3%、5 mg/日は 63%、2.5 mg/日が 21%で、再燃率は 23%であったと報告している。すなわち、維持療法が必要な AIP 症例の約 8 割は 5 mg/日以下の少量のプレドニゾンにより比較的良好にコントロールされているものと考えられる。

しかし、近年関節リウマチなどの他疾患において、少量のステロイド投与による維持療法の安全性を疑問視する報告が多くみられる。Wolfe ら⁸⁾は、関節リウマチ 16,788 症例においてステロイド投与の入院を要する肺炎に対するリスクを検討した結果、Prednisone ≤ 5 mg/day の投与でも Hazard 比 1.4 のリスクがあり、投与量の増加に伴いそのリスクはさらに上昇すると報告している。また、ステロイドによる骨粗鬆症に関しては、骨への影響は投与後 3 か月以内に始まり 6 か月でピークとなり⁹⁾、プレドニゾン換算で 2.5~7.5 mg/日といった少量投与でも観察されている¹⁰⁾。大規模なメタアナリシスでは、過去の投与でも最近の投与でも、経口ステロイド薬は男女ともにいかなる部位での骨折リスクを上昇させるという報告¹¹⁾や、プレドニゾン換算 5 mg/日以上の使用ではす

べての部位での骨折リスクが上昇し、これらのリスクは年齢、性、基礎疾患による違いはないとする報告¹²⁾がみられる。したがって、最近では種々の疾患において、プレドニゾン換算 5 mg/日以上を 3 か月以上の使用は骨折リスクが上昇することを前提として治療提言が策定されていることが多い^{13),14)}。これらのことより、AIP においても他疾患と同様に、理想的にはステロイド治療は 3 か月以内に完全に中止することが望まれる。そのため、今回 AIP 症例に対してステロイド投与を 3 か月以内に中止し、その後の維持療法をアザチオプリンのみで行う前向き臨床研究(案)を作成した。今後、他の本研究班員からの意見をいただいた後に、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得たいと考えている。

E. 結論

近年、欧米では AIP の再燃例やステロイド治療抵抗例に対し、免疫抑制剤や生物学的製剤などの薬剤が投与され、その有効性が報告されている。一方、免疫抑制剤には重篤な副作用もあり、その適応は慎重に判断する必要がある。そのため、本研究班員の施設を対象に、本邦における AIP の再燃例やステロイド治療抵抗例に対する免疫抑制剤や生物学的製剤などの薬剤を用いた治療の現況に関するアンケート調査をさらに進めるとともに、免疫抑制剤を用いた前向き臨床試験によりその有効性と安全性を明らかにしていきたいと考えている。

F. 参考文献

1. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, Deheragoda MG, Novelli M, Winstanley A, Rodriguez-Justo M, Hatfield AR, Pereira SP, Webster GJ. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/ immunoglobulin G4-associated cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1089-1096.
2. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K,

- Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–715.
3. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, Whitcomb DC, Slivka A. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: Experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2295–2306.
 4. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, Pulido JS, Levy MJ, Kamath PS, Chari ST. Rituximab therapy for refractory biliary stricture in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol hepatol* 2008; 6: 364–366.
 5. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1755–1762.
 6. Venkatesh PG, Navaneethan U: Azathioprine induced pancreatitis in a patient with coe-xisting autoimmune pancreatitis and hepatitis. *JOP* 12: 250–254, 2011.
 7. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009; 58: 1504–1507.
 8. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 628–634.
 9. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27: 465–483.
 10. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005; 98: 191–198.
 11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 893–899.
 12. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 777–787.
 13. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sawa A, Nishizawa Y, Seino Y. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). Subcommittee to study diagnostic criteria for glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2005; 23: 105–109.
 14. No authors listed. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1496–1503.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012; 19: 536–542.
 - 2) Okumura F, Sakuma H, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Inagaki H, Joh T. Analysis of VH gene rearrangement and

somatic hypermutation in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2012; 62: 318-323.

- 3) Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Shimizu S, Kondoh H, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 607-613.
- 4) Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J Gastroenterol.* 2012; 47: 79-87.
- 5) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.
- 6) Shimizu S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. A case of autoimmune pancreatitis showing narrowing of the main pancreatic duct after cessation of steroid therapy in the clinical course. *Intern Med.* 2012; 51: 2135-2140.
- 7) Shimizu S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Ohara H, Joh T. Predictive factors for pancreatitis and cholecystitis in endoscopic covered metal stenting for distal malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28: 68-72.

2. 学会発表

- 1) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. 腫瘍形成型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断. 第97回消化器病学会総会. 東京. 2012.04.20.
- 2) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 急性閉塞性化膿性膵管炎の臨床像と治療法に関する検討. 第83回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 2012.05.12.
- 3) 中沢貴宏, 内藤 格, 大原弘隆. 胆管像分類に基づいたIgG4関連硬化性胆管炎診断基準の提唱. 第48回日本胆道学会学術集会. 東京. 2012.09.21.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし